

Rec'd PCT/PTO 03 FEB 2005

PCT/JP 03/08950

10/523287

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

15.07.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 2 年 8 月 6 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 2 2 9 2 0 4  
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 2 2 9 2 0 4]

REC'D 29 AUG 2003

WIPO PCT

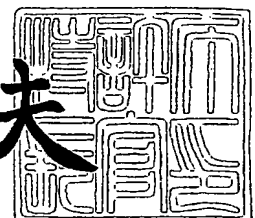
出 願 人  
Applicant(s): 住友精化株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 8 月 1 5 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 H14-0034

【提出日】 平成14年 8月 6日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D333/04

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県加古郡播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 住友精化株式会社精密化学品研究所内

【氏名】 古上 賢治

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県加古郡播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 住友精化株式会社精密化学品研究所内

【氏名】 林坂 徳之

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県加古郡播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 住友精化株式会社精密化学品研究所内

【氏名】 佐竹 秀三

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県加古郡播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 住友精化株式会社精密化学品研究所内

【氏名】 伏屋 一郎

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県加古郡播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 住友精化株式会社精密化学品研究所内

【氏名】 加賀野 宏和

## 【特許出願人】

【識別番号】 000195661  
【住所又は居所】 兵庫県加古郡播磨町宮西 3 4 6 番地の 1  
【氏名又は名称】 住友精化株式会社  
【代表者】 広岡 良彦

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 059123  
【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

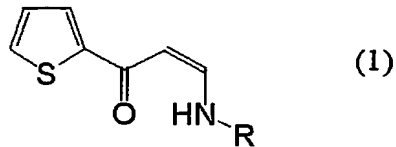
【書類名】 明細書

【発明の名称】 N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの製造方法および製造中間体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)；

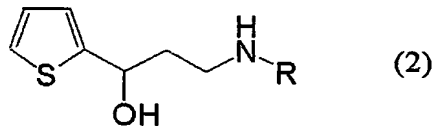
【化1】



(式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

で表される(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを還元することを特徴とする下記一般式(2)；

【化2】



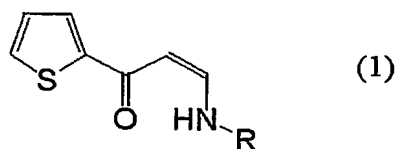
(式中、Rは、上記一般式(1)と同様である。)

で表されるN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの製造方法。

【請求項2】 水素化ホウ素ナトリウムまたはシアン化水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元することを特徴とする請求項1に記載のN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの製造方法。

【請求項3】 下記一般式(1)；

【化3】



(式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

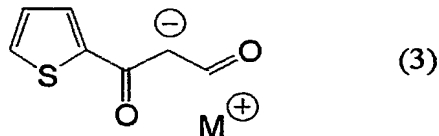
で表される(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロ

ペンアミン。

【請求項 4】 (Z) - N - モノアルキル - 3 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) プロペンアミンが、(Z) - N - モノメチル - 3 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) プロペンアミンである請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】 下記一般式 (3) ;

【化 4】



(式中、Mは、アルカリ金属原子を示す。)

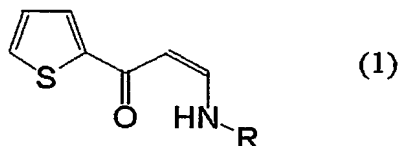
で表される  $\beta$  - オキソ -  $\beta$  - (2 - チエニル) プロパナールのアルカリ金属塩と、下記一般式 (4) ;

【化 5】



(式中、Rは、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を示す。)

で表されるモノアルキルアミン類とを反応させることを特徴とする下記一般式 (1) ;

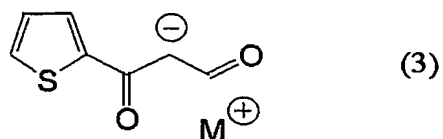


(式中、Rは、上記一般式 (4) と同様である。)

で表される (Z) - N - モノアルキル - 3 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) プロペンアミンの製造方法。

【請求項 6】 下記一般式 (3) ;

【化 6】



(式中、Mは、アルカリ金属原子を示す。)

で表される  $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル) プロパナールのアルカリ金属塩と、下記一般式 (4) ;

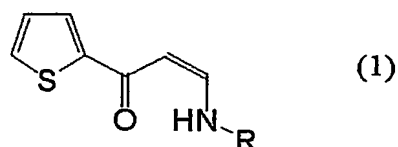
【化 7】



(式中、R は、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を示す。)

で表されるモノアルキルアミン類とを反応させて、下記一般式 (1) ;

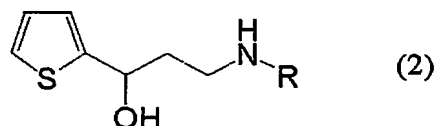
【化 8】



(式中、R は、上記一般式 (4) と同様である。)

で表される (Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンとなし、引き続き、還元することを特徴とする、下記一般式 (2) ;

【化 9】



(式中、R は、上記一般式 (4) と同様である。)

で表される N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンアミンの製造方法。

【請求項 7】水素化ホウ素ナトリウムまたはシアン化水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元することを特徴とする請求項 6 に記載の N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンアミンの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】

本発明は、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンアミンの製造方法に関する。N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンアミンは、反応性が高く、種々の医薬の中間体として有用な

化合物である。本発明は、また、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの製造中間体として有用な、新規化合物である(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミンおよびその製造方法に関する。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの製造方法としては、例えば、1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-オンを、エタノール中、水素化ホウ素ナトリウムで還元して、3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールとなし、次いで、アセトン中、ヨウ化ナトリウムでハロゲン交換して、3-ヨード-1-(2-チエニル)-1-プロパノールとなし、引き続き、テトラヒドロフラン中、モノメチルアミン水溶液を反応させる方法が知られている(CHIRALITY 12 26-29 (2000))。しかしながら、この方法は、原料である1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-オンが、非常に不安定な化合物であるため、工業的な方法とは言い難い。

#### 【0003】

一方、N-ジメチル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを製造する方法として、2-アセチルチオフェンとジメチルアミン塩酸塩とを、イソプロパノール中、パラホルムアルデヒドと塩酸の存在下で反応させて、(2-チエニル)-(2-ジメチルアミノエチル)ケトンとなし、次いで、エタノール中、水素化ホウ素ナトリウムで還元する方法が知られている(特開平7-188065号公報)。

#### 【0004】

そこで、ジメチルアミン塩酸塩をモノアルキルアミン塩酸塩に変更し、上記方法に準じて、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを製造した場合、製造中間体である(2-チエニル)-(2-モノアルキルアミノエチル)ケトンが不安定で、二量体であるN, N', N''-アルキル-ビス[1-[3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパン]]アミンが生成す

るため、水素化ホウ素ナトリウムで還元した後に得られる N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの収率が低いという問題がある。

#### 【0005】

##### 【本発明が解決しようとする課題】

本発明は、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを工業的に安価に、かつ容易に製造する方法、およびその製造中間体を提供することを目的とする。

#### 【0006】

##### 【課題を解決するための手段】

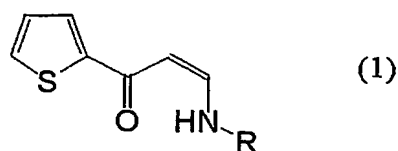
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを製造するための出発原料として、新規化合物である (Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミンが有用であることを見出した。そして、このものを、還元することにより、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを工業的に安価に、かつ容易に製造できることを見出した。さらに、上記 (Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミンは、 $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル)プロパナールのアルカリ金属塩とモノアルキルアミン類とを、反応させることにより製造できることを見出した。

#### 【0007】

すなわち、本発明は、下記一般式 (1) ;

#### 【0008】

##### 【化10】



(式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

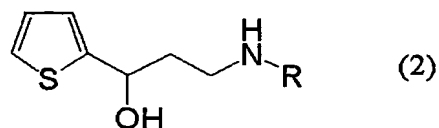
#### 【0009】



で表される (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンを還元することを特徴とする下記一般式 (2) ;

【0010】

【化11】



(式中、Rは、上記一般式 (1) と同様である。)

【0011】

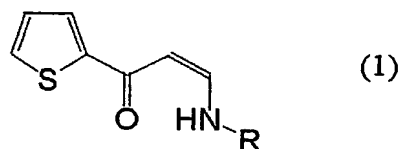
で表される N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンアミンの製造方法に関する。

【0012】

本発明は、また、下記一般式 (1) ;

【0013】

【化12】



【0014】

(式中、Rは、炭素数1~4のアルキル基を示す。)

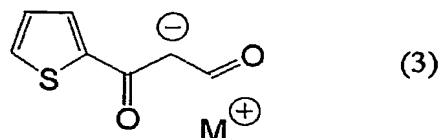
で表される (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンに関する。

【0015】

本発明は、また、下記一般式 (3) ;

【0016】

【化13】



(式中、Mは、アルカリ金属原子を示す。)

【0017】

で表される  $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル) プロパナールのアルカリ金属塩と、下記一般式(4)；

【0018】

【化14】



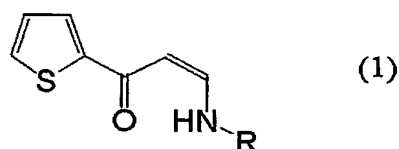
(式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

【0019】

で表されるモノアルキルアミン類とを反応させることを特徴とする下記一般式(1)；

【0020】

【化15】



(式中、Rは、上記一般式(4)と同様である。)

【0021】

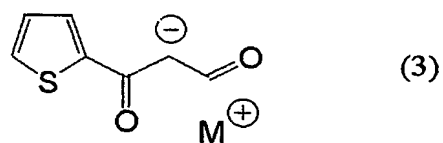
で表される (Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンの製造方法に関する。

【0022】

本発明は、さらに、下記一般式(3)；

【0023】

【化16】



(式中、Mは、アルカリ金属原子を示す。)

【0024】

で表される  $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル)プロパナールのアルカリ金属塩と、下記一般式(4)；

【0025】

【化17】



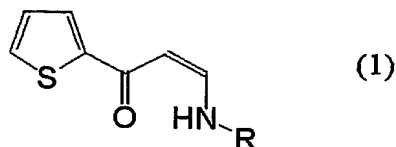
(式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

【0026】

で表されるモノアルキルアミン類とを反応させて、下記一般式(1)；

【0027】

【化18】



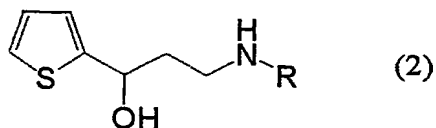
(式中、Rは、上記一般式(4)と同様である。)

【0028】

で表される(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミンとなし、引き続き、還元することを特徴とする、下記一般式(2)；

【0029】

【化19】



(式中、Rは、上記一般式(4)と同様である。)

【0030】

で表されるN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロペンアミンの製造方法に関する。

【0031】

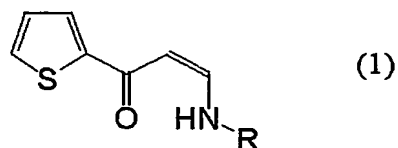
【発明の実施の形態】

本発明のN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロペン

アミンの製造方法は、下記一般式 (1) ;

【0032】

【化20】



【0033】

で表される (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンを還元することを特徴とする。

【0034】

式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。

【0035】

上記炭素数1～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

【0036】

還元する際の還元剤としては、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物；水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム等の金属水素錯化合物；ボラン、9-ボラビシクロ[3, 3, 1]ノナン等のボラン化合物；水素等が挙げられる。これらの中でも、還元力が高いという観点から、金属水素錯化合物、とりわけ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウムが好適に用いられる。

【0037】

上記還元剤の使用量としては、(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンに対して0.1～7倍モル、好ましくは0.2～5倍モルであることが望ましい。還元剤の使用量が1倍モル未満の場合、充分に反応が進行せず、収率が低下するおそれがある。また、還元剤の使用量が7倍モルを超える場合、使用量に見合う効果がなく経済的でない。

【0038】

(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミ

ンを還元する際の反応溶媒としては、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル；メタノール、エタノール等のアルコール；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル等が挙げられる。これらの中でも、芳香族炭化水素、とりわけトルエンが好適に用いられる。

#### 【0039】

上記反応溶媒の使用量としては、(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミンに対して0.1~30倍重量、好ましくは0.5~20倍重量であることが望ましい。反応溶媒の使用量が0.1倍重量未満の場合、攪拌が困難になるおそれがある。また、反応溶媒の使用量が30倍重量を超える場合、容積効率が悪化するおそれがある。

#### 【0040】

(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミンを還元する際に、効率よく反応を進めるという観点から、プロトン供給源の存在下に行うことが好ましい。プロトン供給源としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール；ギ酸、酢酸、モノクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸等のカルボン酸；フッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素；硫酸、メチル硫酸、パラトルエンスルホン酸等のスルホン酸等が挙げられる。これらの中でも、還元反応が進みやすいという観点から、カルボン酸、とりわけ酢酸が好適に用いられる。

#### 【0041】

上記プロトン供給源の使用量としては、(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミンに対して20倍モル以下、好ましくは0.1~10倍モルであることが望ましい。プロトン供給源の使用量が20倍モルを超える場合、使用量に見合う効果がなく、経済的でない。

#### 【0042】

(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミンを還元する際の反応温度は、0~150℃、好ましくは20~100℃である

ことが望ましい。反応温度が 0℃未満の場合、反応速度が遅く、反応に長時間を要するおそれがある。また、反応温度が 150℃を超える場合、不純物が生成するおそれがある。反応時間は、反応温度により異なるが、通常、1～30時間であることが望ましい。

【0043】

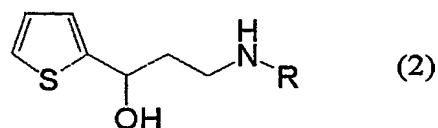
反応終了後、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを含む反応溶液に、反応溶媒として水不溶性溶媒を使用した場合は、水を添加して分液し、反応溶媒として水可溶性溶媒を使用した場合は、水とトルエン等の水不溶性溶媒を添加して分液し、分液により得られた有機層の溶媒を除去し、析出した結晶を再結晶することにより、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを単離することができる。

【0044】

かくして得られる N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンは、下記一般式(2)；

【0045】

【化21】



【0046】

で表される化合物である。

【0047】

式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。

【0048】

上記炭素数1～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

【0049】

上記N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの具体例としては、N-モノメチル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)

プロパンアミン、N-モノエチル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミン、N-モノ(n-プロピル)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミン、N-モノイソプロピル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミン、N-モノ(n-ブチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミン、N-モノ(tert-ブチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミン等が挙げられる。

【0050】

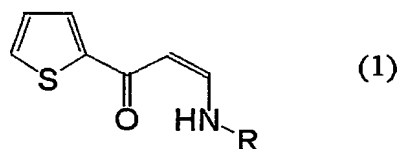
上記N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンは、反応性が高く、種々の医薬の中間体として有用な化合物である。

【0051】

本発明のN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの製造方法において用いられる下記一般式(1)；

【0052】

【化22】



【0053】

で表される(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミンは、新規化合物である。

【0054】

式中、Rは、炭素数1~4のアルキル基を示す。

【0055】

上記炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

【0056】

上記(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの具体例としては、(Z)-N-モノメチル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミン、(Z)-N-モノエチル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミン、(Z)-N-モノイソプロピル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミン、(Z)-N-モノn-ブチル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミン、(Z)-N-モノtert-ブチル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミン等が挙げられる。

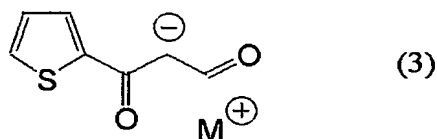
エニル) プロペンアミン、(Z)-N-モノ(n-プロピル)-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン、(Z)-N-モノイソプロピル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン、(Z)-N-モノ(n-ブチル)-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン、(Z)-N-モノ(tert-ブチル)-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン等が挙げられる。これらの中でも、(Z)-N-モノメチル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンが好適に用いられる。

## 【0057】

上記(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンは、下記一般式(3)；

## 【0058】

## 【化23】



(式中、Mは、アルカリ金属原子を示す。)

## 【0059】

で表されるβ-オキソ-β-(2-チエニル) プロパナールのアルカリ金属塩と、下記一般式(4)；

## 【0060】

## 【化24】



(式中、Rは、上記一般式(1)と同様である。)

## 【0061】

で表されるモノアルキルアミン類とを反応させることにより得られる。

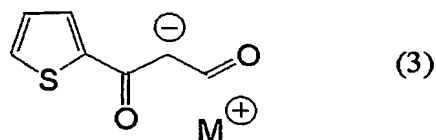
## 【0062】

本発明に用いられるβ-オキソ-β-(2-チエニル) プロパナールのアルカリ金属塩は、下記一般式(3)；

## 【0063】



## 【化 25】



## 【0064】

で表される化合物である。

## 【0065】

式中、Mは、アルカリ金属原子を示す。

## 【0066】

上記アルカリ金属原子としては、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子等が挙げられる。

## 【0067】

上記  $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル)プロパナールのアルカリ金属塩の具体例としては、 $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル)プロパナールのリチウム塩、 $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル)プロパナールのナトリウム塩、 $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル)プロパナールのカリウム塩等が挙げられる。これらの中でも、 $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル)プロパナールのナトリウム塩が好適に用いられる。

## 【0068】

本発明に用いられる  $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル)プロパナールのアルカリ金属塩の製造方法としては、特に限定されず、例えば、2-アセチルチオフェンとアルカリ金属メトキシドを、ギ酸エチル中で反応させる方法（特開平2-202865号公報）等が挙げられる。

## 【0069】

本発明に用いられるモノアルキルアミン類は、下記一般式（4）；

## 【0070】

## 【化 26】



## 【0071】

で表される化合物である。

【0072】

式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。

【0073】

上記炭素数1～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

【0074】

上記モノアルキルアミン類の具体例としては、モノメチルアミン、モノエチルアミン、モノ(n-プロピル)アミン、モノイソプロピルアミン、モノ(n-ブチル)アミン、モノ(tert-ブチル)アミン等が挙げられる。これらの中でも、モノメチルアミンが好適に用いられる。

【0075】

本発明においては、モノアルキルアミン類として、上記モノアルキルアミン類の塩酸塩や硫酸塩を反応に使用することもできる。

【0076】

上記モノアルキルアミン類の使用量は、 $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル)プロパナールのアルカリ金属塩に対して1～5倍モル、好ましくは1～3倍モルであることが望ましい。モノアルキルアミン類の使用量が1倍モル未満の場合、収率が低下するおそれがある。また、モノアルキルアミン類の使用量が5倍モルを超える場合、使用量に見合う効果がなく経済的でない。

【0077】

$\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル)プロパナールのアルカリ金属塩とモノアルキルアミン類を反応させる際の反応溶媒としては、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル；メタノール、エタノール等のアルコール；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル等が挙げられる。これらの中でも、アルコール、とりわけメタノールが好適に用いられる。

【0078】

上記反応溶媒の使用量としては、 $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル)プロパナールのアルカリ金属塩に対して0.1~30倍重量、好ましくは0.5~20倍重量であることが望ましい。反応溶媒の使用量が0.1倍重量未満の場合、攪拌が困難になるおそれがある。また、反応溶媒の使用量が30倍重量を超える場合、容積効率が悪化するおそれがある。

#### 【0079】

$\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル)プロパナールのアルカリ金属塩とモノアルキルアミン類を反応させる際の反応温度は、0~100℃、好ましくは10~80℃であることが望ましい。反応温度が0℃未満の場合、反応速度が遅く、反応に長時間を要するおそれがある。また、反応温度が100℃を超える場合、不純物が生成するおそれがある。反応時間は、反応温度により異なるが、通常、1~30時間であることが望ましい。

#### 【0080】

反応終了後、溶媒を留去した後、反応液に水酸化ナトリウム水溶液、およびトルエン等の水不溶性有機溶媒を添加して分液し、有機層を得る。得られた有機層から溶媒を留去して、析出した結晶を、洗浄、乾燥することにより(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミンを単離することができる。また、得られた(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミンを単離することなく、本発明の還元工程に用いて、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロペンアミンを得ることもできる。

#### 【0081】

##### 【実施例】

以下、実施例により、本発明をさらに詳しく説明するが本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

#### 【0082】

##### 実施例 1

攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた1L容の4つ口フラスコに、 $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル)プロパナールのナトリウム塩88.1

g (0.50モル)、メタノール168 gを仕込み、38.5重量%モノメチルアミン塩酸塩水溶液87.8 g (0.50モル)を25℃で20分間を要して滴下し、滴下終了後30℃で5時間反応させた。

#### 【0083】

反応終了後、メタノールを留去した。留去後、3.1重量%水酸化ナトリウム水溶液121.4 g、メチル-tert-ブチルエーテル100 gを添加して分液し、分液により得られた有機層から溶媒を留去し、析出した結晶をろ過した。得られた結晶を、エタノール100 gで2回洗浄して、乾燥することにより(Z)-N-モノメチル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミン62.5 g (0.374モル)を得た。 $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル)プロパナールのナトリウム塩に対する収率は、74.8%であった。

#### 【0084】

得られた(Z)-N-モノメチル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミンは、下記の物性を示すことから同定することができた。

#### 【0085】

分子量: 167.23

融点: 85.3~86.4℃

元素分析: C; 57.23%、H; 5.55%、N; 8.38% (理論値: C; 57.46%、H; 5.42%、N; 8.37%)

赤外吸収スペクトル (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ): 3230、3079、3064、2929、2904、2813、1629、1552、1513、1488、1427、1413、1351、1290、1251、1234、1176、1145、1093、1060、1012、979、954、856、842、759、740、698、663、565、468、453

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ 、TMS基準)  $\delta$  (ppm): 9.90 (b、1H)、7.54 (dd、1H)、7.45 (dd、1H)、7.06 (dd、1H)、6.85 (dd、1H)、5.57 (d、1H)、3.05 (d、3H)

#### 【0086】

## 実施例 2

攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた 300 mL 容の 4 つ口フラスコに、実施例 1 と同様の方法で得られた (Z) -N-モノメチルー 3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン 8.7 g (0.052 モル)、酢酸 6.2 g (0.103 モル)、トルエン 42 g を仕込み、50℃ に昇温した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム 0.983 g (0.052 モル) を添加し、80℃ で 2 時間反応させた。

## 【0087】

反応終了後、反応液を 25℃ に冷却し、12.5 重量% 水酸化ナトリウム水溶液 30 g を添加して分液した。分液により得られた有機層から溶媒を留去し、析出した結晶をろ過した。得られた結晶を、トルエンとヘプタンの混合溶媒 (重量比 = 1 : 3) から再結晶することにより N-モノメチルー 3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロペンアミン 6.5 g (0.039 モル) を得た。(Z) -N-モノメチルー 3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンに対する収率は、75.0% であった。

## 【0088】

## 実施例 3

攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた 1 L 容の 4 つ口フラスコに、 $\beta$ -オキソ- $\beta$ -(2-チエニル) プロパナールのナトリウム塩 176.2 g (0.50 モル)、メタノール 168 g を仕込み、38.5 重量% モノメチルアミン塩酸塩水溶液 87.8 g (0.50 モル) を 25℃ で 20 分間を要して滴下し、滴下終了後 30℃ で 5 時間反応させた。

## 【0089】

反応終了後、メタノールを留去した。留去後、トルエン 400 g を仕込み分液した。分液により得られた有機層をフラスコ内に戻し、さらに 110℃ で水を留去した。なお、留去中に、水との共沸により留去されたトルエンは、水と分離してフラスコ内に戻した。次いで、25℃ に冷却後、酢酸 60 g (1.0 モル) を添加し、50℃ に昇温した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム 18.9 g (0.5 モル) を添加し、添加後 80℃ で 2 時間反応させた。

## 【0090】

反応終了後、反応液を25℃に冷却し、12.5重量%水酸化ナトリウム水溶液290gを添加して分液した。分液により得られた有機層から溶媒を留去し、析出した結晶をろ過した。得られた結晶を、トルエンとヘプタンの混合溶媒（重量比＝1：3）から再結晶することによりN-モノメチル-3-ヒドロキシ-3-（2-チエニル）プロパンアミン61.6g（0.36モル）を得た。 $\beta$ -オキソ- $\beta$ -（2-チエニル）プロパナールのナトリウム塩に対する収率は、72.0%であった。

## 【0091】

## 【発明の効果】

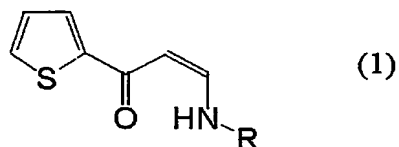
本発明によれば、反応性が高く、種々の医薬の中間体として有用なN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-（2-チエニル）プロパンアミンを工業的に安価に、かつ容易に製造する方法、およびその製造中間体を提供することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

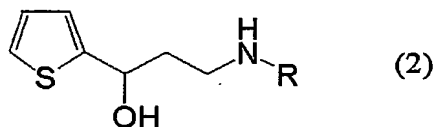
【課題】 本発明は、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを工業的に安価に、かつ容易に製造する方法、およびその製造中間体を提供すること。

【解決手段】 下記一般式(1)；



(式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

で表される(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを還元することを特徴とする下記一般式(2)；



(式中、Rは、上記一般式(1)と同様である。)

で表されるN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの製造方法。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 2 2 9 2 0 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 9 5 6 6 1 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

兵庫県加古郡播磨町宮西 3 4 6 番地の 1

氏 名

住友精化株式会社



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**